

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—5188

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 471/14

識別記号

庁内整理番号  
6664—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)1月12日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ 10-ヒドロキシカンプトテシンの製造法

12号

⑯ 特 願 昭57—111590  
⑰ 出 願 昭57(1982)6月30日  
⑱ 発 明 者 宮坂貞  
横浜市緑区青葉台1丁目27番11号  
⑲ 発 明 者 沢田誠吾  
東京都世田谷区奥沢5丁目26番

⑱ 発 明 者 野方健一郎  
小金井市桜町2丁目7番24号  
⑲ 発 明 者 務台方彦  
東大和市清水4丁目988番地  
⑲ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社  
東京都港区東新橋1丁目1番19号  
⑲ 代 理 人 弁理士 南孝夫

明細書の浄書(内容に変更なし)

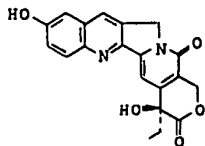
明 細 書

1. 発明の名称

10-ヒドロキシカンプトテシンの製造法

2. 特許請求の範囲

1,2,6,7-テトラヒドロカンプトテシンを、四酢酸鉛、CAN、フレイミー塩、クロム酸、重クロム酸塩、過マンガン酸カリウムおよび塩化第二鉄からなる群から選択された物質を酸化剤として用いて処理することを特徴とする式、



で表わされる10-ヒドロキシカンプトテシンの製造法。

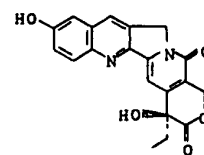
3. 発明の詳細な説明

本発明は10-ヒドロキシカンプトテシンの新規な製造法に関する。

さらに詳しく えば、本発明は1,2,6,7-テ

明細書の浄書(内容に変更なし)

トラヒドロカンプトテシンを四酢酸鉛、CAN、フレイミー塩、クロム酸、重クロム酸塩、過マンガン酸カリウムおよび塩化第二鉄からなる群から選択された物質を酸化剤として用いて処理することを特徴とする式、



で表わされる10-ヒドロキシカンプトテシンの製造法を提供するものである。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹(*Camptotheca acuminata* Nyssaceae)等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病L1210、ラットウオーカー256肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効

果を示すことが認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性がおのずから、制限されている現状にある。

本発明方法の目的物質である10-ヒドロキシカンブトテシンはカンブトテシンに比べ毒性が低く優れた薬理活性を有することが報告されているが、天然物からは極めて微量にしか得られないので、比較的多量に得られるカンブトテシンの化学的変換による10-ヒドロキシカンブトテシンの合成は、非常に重要な課題となる。

本発明者らは、先に、テトラヒドロカンブトテシンから、10-ヒドロキシカンブトテシンを合成する方法を提供したが(特願昭56-138411号)、この方法は、テトラヒドロカンブトテシンから出発して多くの工程を経なければならぬという難点があつた。

本発明者らは、かかる煩雑な工程を経由せずに、10-ヒドロキシカンブトテシンを得る方法を探究したところ、驚くべきことに1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシンを以下に掲げる

-ヒドロキシカンブトテシンが得られる。この処理において用いられる溶媒としては、酢酸、メタノール、エタノール、クロロホルム、ピリジン、ベンゼン、塩化メチレン、ジオキサン、THF、水などがあげられるが、これらの混合溶媒を用いるのがよい。

上記した酸化剤として使用する物質の使用量は、通常は1~5倍当量程度である。この反応は、通常、0℃ないしは室温の温度範囲で、10分ないし数時間の撹拌により進行する。

場合によつては、芳香化のみが進行した形態のカンブトテシンが副生するが、この副生物はシリカゲルクロマトグラフィーを用いて分離することができる。また、酢酸中で四酢酸鉛を用いて反応を行わせる場合には10-アセトキシカンブトテシンが副生するがこのものは酸または塩基で処理することにより容易に定量的に10-ヒドロキシカンブトテシンに導びくことができる。以下に実施例を掲げ本発明を更に具体的に説明するが、本発明はかかる実施例に限定さ

物質を酸化剤として用いて処理すると10位のヒドロキシ化と芳香核形成が一挙に進行して一工程で収率よく10-ヒドロキシカンブトテシンが得られることを見出した。

すなわち、ここで、酸化剤として使用される物質は、四酢酸鉛、CAN(硝酸セリウム(Ⅳ)アンモニウム)、フレミー塩[ニトロソジスルホン酸カリウム: $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$ ]クロム酸、重クロム酸塩、過マンガン酸カリウムおよび塩化第二鉄からなる群から選択されるものである。

本発明は、上記の如き知見に基づきなされたものである。

以下に、本発明を詳細に説明する。まず、原料である1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシンはカンブトテシンを酢酸中において又はジオキサン-酢酸中において、白金触媒の存在下に、常圧、常温で水素添加することにより、効率良く得られるが、この1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシンを、上に列記した物質を酸化剤として用いて処理することにより、一工程で10

れるものではない。

#### 実施例 1

a) 1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン  
カンブトテシン(500mg, 1.43mmol)を酢酸(100ml)に懸濁し、酸化白金(100mg)を加え、室温で常圧接触還元する(15時間、約140mlの水素を吸収する)。触媒を除去した後、反応混合物を減圧で乾固し、残留物をクロロホルム(200ml)に溶解し、5%-炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、次いで飽和食塩水(100ml)で洗い、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧で乾固し、シリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製すると標記の化合物が黄白色の結晶として285mg(変換率56.3%、収率76.7%)得られる。未反応の出発物質113mg(粗)が回収された。

m.p. (分解) 240~242℃(MeOHより)

IR  $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 1745, 1645, 1565, 1495, 1165, 1030.

b) a)で得られた1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン(500mg, 1.42mmol)を酢酸(50ml)に溶解し、これに四酢酸鉛(1.9g, 4.3mmol)を加え室温で10分間攪拌する。得られた反応混合物を、減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製すると、10-アセトキシカンブトテシン(145mg, 25.2%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(380mg, 73.5%)が得られる。得られた10-アセトキシカンブトテシンはエタノール中、ナトリウムエトキシドで処理すると定量的に10-ヒドロキシカンブトテシンに変換することができる。

#### 10-ヒドロキシカンブトテシン

m.p. (分解) 270~272°C [ピリジン-メタノールから]  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 中) δ: 0.88(3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86(2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.22(2H, s, C-5-H), 5.40(2H, s, C-17-H), 6.47(1H, s, C-20-OH), 7.2(2H, m, C-9-H および C-14-H), 7.41(1H, d, J=9Hz, 2H, C-11-H), 8.01(1H,

精製すると、カンブトテシン(9mg, 18.2%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(31mg, 60.0%)が得られた。

#### 実施例 4

1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン(50mg, 0.142mmol)をピリジン(20ml)に溶解し、これに無水クロム酸(28mg, 0.28mmol)を加え室温で2時間攪拌する。その反応混合物を水(100ml)に注ぎ、沈殿を濾取する。濾液をクロロホルム抽出し、そのクロロホルム層を減圧乾固し残留物を先に得られた沈殿とともにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理するとカンブトテシン(25mg, 50.6%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(12mg, 23.2%)が得られる。

#### 実施例 5

前記実施例4において無水クロム酸の代りに重クロム酸ナトリウム(83.4mg, 0.28mmol)を用い、他は同様にして操作を行う。カンブトテシン(21mg, 42.5%)とともに10-ヒドロキ

d, J=9Hz, C-12-H), 8.43(1H, s, C-7-H)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>: 3450, 1720, 1655, 1590, 1505, 1265

#### 実施例 2

1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン(50mg, 0.142mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、これにCAN(硝酸セリウム(IV)アンモニウム)(390mg, 0.71mmol)を加え、室温で2時間攪拌する。この反応混合物を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製するとカンブトテシン(40mg, 80.9%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(6mg, 11.6%)が得られる。

#### 実施例 3

1,2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン(50mg, 0.142mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、これにフレミー塩(ニトロソジスルホン酸カリウム)(95mg, 0.354mmol)を加え室温で30分攪拌する。この反応混合物を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより

シカンブトテシン(9mg, 18.2%)が得られる。

#### 実施例 6

前記実施例4において無水クロム酸の代りに過マンガン酸カリウム(112mg, 0.71mmol)を用い、他は同様にして操作を行う。カンブトテシン(18mg, 36.4%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(6mg, 12.1%)が得られる。

#### 実施例 7

前記実施例4において無水クロム酸の代りに無水塩化第二鉄(115mg, 0.71mmol)を用い、他は同様にして操作を行う。カンブトテシン(40mg, 81.0%)とともに10-ヒドロキシカンブトテシン(7mg, 14.2%)が得られる。

特許出願人 株式会社 ヤクルト 本社

代理人 弁理士 兩 幸 夫



手 続 補 正 書 (方式)

昭和57年10月8日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第111590号

2. 発明の名称

10-ヒドロキシカンブトテシンの製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区東新橋1丁目1番9号

名 称 (688)株式会社ヤクルト本社

代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町3丁目2番地  
相互第一ビル

電 話 (265)9649

氏 名 (7270) 南 孝 夫

5. 補正命令の日付

昭和57年9月9日

(発送日: 昭和57年9月28日)

6. 補正の対象

特開昭59-5188(4)  
明細書(第1, 2頁)

7. 補正の内容

明細書(第1, 2頁)の浄 (内容に変更なし)

以 上

手 続 補 正 書

昭和57年11月8日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第111590号

2. 発明の名称

10-ヒドロキシカンブトテシンの製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区東新橋1丁目1番9号

名 称 (688)株式会社ヤクルト本社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町3丁目2番地  
相互第一ビル

電 話 (265)9649

氏 名 (7270) 南 孝 夫

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の項

7. 補正の内容

(1) 明細書5頁5行の「水」を「水、トリフルオロ酢酸」と訂正する。

(2) 同10頁13行の後に改行して下記の文を加入する。

「実施例 8

1. 2,6,7-テトラヒドロカンブトテシン  
(50mg, 0.142mmol) をトリフルオロ酢酸  
(5ml) に溶解し、これに四酢酸鉛(190mg,  
0.426mmol) を加え、室温で15分間攪拌  
する。得られた反応液を減圧乾固し、残留物  
をシリカゲル<sup>カラム</sup>クロマトグラフィー(2%MeOH-  
CHCl<sub>3</sub>)により精製すると、カンブトテシン  
(45mg, 10.1%) とともに、10-ヒドロキ  
シカンブトテシン(45mg, 87.0%) が得  
られる。」

以 上